

○長寿への夢とSHR

昭和大学藤が丘病院循環器内科客員教授
長田 洋文

健康で長寿をまっとうすることは昔も今も洋の東西を問わず人類最大の夢である。

SHR や SHR-SP はこの人間の長寿の夢実現のために今日まで大きく貢献してきている。

我国は現在長寿国の一つと見なされるようになってきているが その背景の一つには高血圧および高血圧合併症の治療、予防の進歩による脳出血の激減なども挙げられるがそこには SHRや SHR-SP が高血圧治療薬や臓器保護薬などの医薬品の開発あるいは高血圧の成因、病態、臓器障害の解明などに大きく貢献して来ている。

しかし一方で、現在でも我国には多くの寝たきり老人や痴呆の人達があり、それを防ぐためには高血圧以外の臓器障害のリスクファクターにも目を向ける全人的医療が必要とされるようになって来ており、このため 高血圧の治療も現在では単に血圧値だけの管理にとどまらず、脳、心臓、腎臓、血管などの臓器障害を防止、改善するための治療が重要とされている。近年、高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常、肥満の四大リスクファクターを併有する「リスクファクター重複症候群」が注目され、リスクファクターの重複が予後を一層悪化させることが明らかとなってきている。

リスク層別による予後の推測(1999 WHO/ISH)

	血 圧 (mmHg)		
	グレード 1 (軽症高血圧) SBP140~159 または DBP90~99	グレード 2 (中等症高血圧) SBP160~179 または DBP100~109	グレード 3 (重症高血圧) SBP ≥ 180 または DBP ≥ 110
他の危険因子*1 の 病 歴			
他の危険因子なし	低 リ ス ク		高 リ ス ク
1~2つの危険因子	中 等 リ ス ク		
3つ以上の危険因子、 標的臓器障害*2 または糖尿病	高 リ ス ク		超 高 リ ス ク
循環器関連合併症*3	超 高 リ ス ク		

*1 リスク層別における高血圧以外の危険因子としては、男性>55歳、
女性>65歳、喫煙、総コレステロール>250mg/dL、糖尿病、心血管系疾患若年発症の家族歴が挙げられている。 (第1図)

また、1999年のWHO/ISH(国際高血圧学会)の高血圧診療ガイドラインでも血圧値と高血圧以外のリスクファクターとの組み合わせによりリスク別高血圧分類を行い(第1図)、その中で高血圧以外のリスクファクター除去を含む生活習慣修正による治療を重視するようになってきたことも注目される。SHR SHR-SP は、この生活習慣修正面においてもまた大きく貢献してきており、たとえば同じ血圧値の SHR SHR-SPであっても食餌(エサ)の内容如何により SHR SHR-SP の寿命や臓器障害の内容、程度に著しい差の出ることを明らかにしてきていることなどで食生活に関する問題を提起してくれている。

○ 目次

巻頭言	P1
SHR 等の国際登録とナショナルセンターへの寄託について	P3
お知らせ	P4

○SHR等の国際登録とナショナルセンターへの寄託について

SHR等疾患モデル共同研究会(DMCRA)会長 京極方久

当研究会が扱っているラット、SHR/Izm, SHRSP/Izm, WKY/Izm, SHR/NDmcr-cp は今やわが国の研究者のみならず世界のSHRラット群のスタンダードになっていることは大慶至極です。しかし、これらのラット名は未だ国際登録されていませんでした。

一方、最近のわが国の科学技術振興の趨勢に乗って生物遺伝資源の維持、供給のための



京都大学医学研究科動物実験施設
新棟外観

ナショナルプロジェクトが実験用ラットにも適用され、京都大学医学部動物実験施設がそのセンターになりました。このプロジェクトは、実験用のラット、特にわが国で分離され、優れた疾患モデルとして確立したラット種をセンターに寄託してもらい、その遺伝特性を確認し、これを受精卵等を使って維持し、国内のみならず世界中から頒布の要望があればこれを無償で提供するというものです。一応5年間の時限立法で昨年出来上がりました。謂わば疾患モデルラットの日本国のナショナルセンターであると同時に世界に向かってはわが国を代表する疾患モデルラット情報兼供給センターになるものと思われます。折しも京大動物実験施設は大改修を済まし、このナショナルプロジェクトが新施設の機能を十分に発揮する試金石になっています。

わが研究会(DMCRA)としても、SHRは日本、特に京都大学医学部病理で分離確立した代表的な疾患モデルラットであり、その特性の維持、種の保存、研究者への提供が本研究会の主目的である関係から、このプロジェクトに重大な関心を寄せていましたが、センター長の芹川教授からの強い要請もあって、理事会で数度議論した結果、「先ずこの4種の名前を国際登録した後、ナショナルセンターに寄託」することにしました。

そうすることによって国際的に公認されると共に、種の維持も国が国費で行ってくれるのでバックアップは完全になるという大きな利点があります。

ただ問題になったのは、この計画は基本的には世界の何処からでも要望があれば動物を無償で供給することにあるので、これがそのまま行われると、本研究会を設立した最大の理由、即ち諸施設が勝手に交配を続けてその結果同じ名前の下で全く違った遺伝子構築の亜系ラットが世界のあちこちにあるという状態が再び現れて学術的混乱が再び起こる可能性が充分にあるので、それだけは絶対に避けなければならないということになりました。

芹川センター長との交渉の結果、SHRの提供時に『センターからSHR等の分与を希望する者は、予めDMCRAの理事会の審査を経て会員となり、会則を忠実に守り、原則として自家交配はしないというルールを厳守する。また動物はDMCRAのサプライセンターから提供するのを原則とする』という条件を設定しようと思っています。今その手続きの最初のステップとして施設名(Dmcr と Izm)と動物名の国際登録を始めたところです。現実にはこれからどのように行っていくのか未知の点が未だ有り、多少の不安は残りますが研究会やSHRの将来にとって有益なステップであるように大いに期待しています。(2003. 8. 6 記)



rat飼育室

また近年、前述の人における リスクファクター重複症候群の 四大リスクファクターをすべて有している動物モデルとして SHR/N を基礎として遺伝的に開発された SHR/NDmcr-cp(自然発症高血圧肥満ラット) (第2図) が生活習慣病予防研究の有力手段として期待されるようになってきている。



SHR/NDmcr-cp(第2図)

このネズミにおける結果が人においても通用することは世界の長寿地域、短命地域の人たちの食生活を長年に亘り調査して来ているWHO国際共同研究(モナリザ研究)によっても明らかにされつつある。また QOLの高い長寿を全うする為には痴呆の予防や寝たきりの原因の一つでもある骨折の防止も重要でありこの面でもSHR-SPを基礎に作られた痴呆モデルラットや骨粗鬆症モデルラットを用いた研究も期待されている。

なお 人の長寿の夢実現のためのSHR SHR-SPのこの貢献を考えると それに応えるためにも人間自身も長寿を目指しての努力を怠るわけにはいかないであろう。人が個人個人のレベルでおこないうる長寿とQOL維持 向上のための三本柱は 1) 食生活の改善 2) 持続的有酸素運動 3) ストレスに対する対応の工夫であろう。長寿の為の食生活のあり方の検討に貢献して来ているSHR SHR-SPはまたストレス対策のありかたの検討にも大きく寄与してきている。多くの研究で 高血圧というリスクを背負ったSHR SHR-SPは リスクの少ないWKYに比べストレスに弱いことが明らかにされてきており 特にストレス持続による生体機能の低下がSHR SHR-SPでは増強されているとされている。このため ストレス対策の基本はリスクの少ない生活と、ストレス持続による心身消耗の防止と言われるようになってきている。

我々人間は食生活 運動などリスクの少ない生活を心がけつつ ストレス持続による心身消耗を防止する努力が長寿の夢実現のために必要で、それがSHR SHR-SPの貢献に報いることになると思われる。私自身もSHR SHR-SPの貢献に答えるべく 食生活に気を配りつつストレス解消のための気分転換と運動をかねて 時間を見つけては“バードウォッチング”しながら野山を歩き回ることにかけている。



シベリアからの使者 — ツグミ

このように、 人類の長寿社会実現のために果たすSHR SHR-SP の役割は、過去はもちろん今後大きい、この間一部の動物飼育業者の手により正統でない系統のネズミが世界中に広がり研究上の混乱を来たしはじめていているという現実のあることにも注目しなければならない。

研究に用いられるモデル動物が正統な系統のものであるためにも、モデル動物であるSHR, WKY, SHR-SP などは厳密な遺伝系統調査に基づいた Referenceとなる系統をSPF化し、その系統のモデル動物を研究する者に安定的 継続的 経済的に分与供給する体制が必要となる。その体制の下で均質SPF化モデルラットの系統を保全し維持することは極めて大切である。

このモデル動物の維持と分与を今後そこに携わる人が代わろうとも長期間続けられる体制作り、そのためにこのSHR共同研究会の責任は極めて大きいといわなければならない。